Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus)
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

DIE BEEINFLUSSUNG DES WACHSTUMS DURCH ANABOLE STEROIDE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michael E. W. Polzin
aus Berlin

1966

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Victoria Haus)

Direktor: Professor Dr.med. Adalbert Loeschke

Die Beeinflussung des Wachstums durch anabole Steroide

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität
Berlin

vorgelegt von
Michael E. W. Polzin
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Wilhelm Maßhoff

Referent: Professor Dr.med. Egon Werner

Korreferent: Professor Dr.med.,Dr.sc.h.c.,
Dr.med.vet.h.c.,Dr.med.h.c.
Hans Freiherr von K r e ß

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 19. August 1966

Disposition

		Seite
A	Einleitung	1
B	Anabol wirksame Steroide	
	1. Chemie und Stoffwechselwirkung	3
	2. Stoffwechselwirkung von 3-oxo-Δ^4-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat bei Säuglingen	7
	a) Versuchsanordnung	8
	b) Kasuistik	9
	c) Diskussion	15
C	Das Wachstum und seine hormonelle Beeinflussung	
	1. Wachstumsperioden	16
	2. Wachstumshormone	17
	3. Wachstumsstörungen im Kindesalter	19
	4. Therapie bei kindlichen Wachstumsstörungen	21
D	Die Beeinflussung des Wachstums durch anabole Steroide	
	1. Kasuistik	21
	2. Diskussion	45
E	Zusammenfassung	48
F	Behandlungsprotokolle	49
G	Literaturverzeichnis	55

A. Einleitung

Anabole Steroide finden heute in der Pädiatrie eine vielseitige Verwendung. Neben der Anwendung bei Dystrophie (14,18,25,32),Kortisonkatabolismus (18,26,30),Muskelkrankheiten (6,11,22), Osteoporose(9,19,21) und einigen anderen Erkrankungen ist die Beeinflussung des Wachstums (3,13,10,28) ein aktuelles Problem. Da der Minderwuchs im Kindesalter die verschiedensten Ursachen haben kann, setzt eine erfolgreiche Therapie die Klärung der Ätiologie des Minderwuchses voraus. Leider lassen sich bis heute nur wenige Minderwuchsformen spezifisch behandeln.

Beim hypophysären Minderwuchs besteht die ätiotrope Therapie in der Verabreichung von hypophysärem Wachstumshormon (STH) (13,23) Es steht aber bisher nur wenigen Untersuchern genügend artspezifisches, aus menschlichen Hypophysen gewonnenes STH zur Verfügung, um eine Behandlung über das ganze Wachstumsalter eines Menschen durchzuführen.

Außerdem ist nach bisherigen Behandlungsergebnissen mit menschlichem Wachstumshormon in einem gewissen Prozentsatz mit dem Auftreten von STH-Antikörpern zu rechnen (24) .

Ein weiteres Beispiel für eine kausale Therapie-

möglichkeit liegt beim hypothyreotischen Minderwuchs vor. Hier kann durch früh einsetzende und regelmäßige Gabe von Schilddrüsenhormon eine Wachstumsverzögerung verhindert werden. Es gibt aber auch zahlreiche andere Wachstumsstörungen, über deren Ätiologie und eventuelle spezifische Therapie wir wenig oder nichts wissen. In solchen Fällen ist man auf die Anwendung allgemein anabol wirksamer Substanzen angewiesen. Zu diesen Substanzen gehören die den Stoffwechsel anabol beeinflussenden Steroide, die durch Modifikation des Testosteronmoleküls gewonnen werden. Die Abwandlung des Testosteronmoleküls ist notwendig, da Testosteron aufgrund seiner androgenen Wirkung für eine längere therapeutische Anwendung im Kindesalter nur in Ausnahmefällen in Frage kommt.

In dieser Arbeit soll neben der Stoffwechselwirkung eines neuen Anabolikums(3-oxo-Δ^1-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat) bei Säuglingen vor allem die Beeinflussung von Körpergewicht, Längenwachstum und Skelettreifung bei Wachstumsstörungen durch anabole Steroide untersucht werden.

B. Anabol wirksame Steroide

1. Chemie und Stoffwechselwirkung

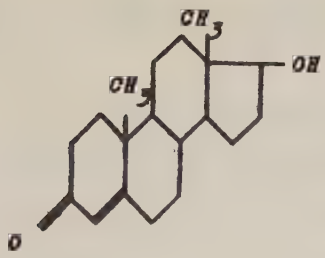
Anabole Substanzen fördern die Eiweißsynthese, stimulieren das Wachstum der Gewebe (7) und beeinflussen die Stickstoffbilanz in positiver Hinsicht (12). Seit längerer Zeit ist die anabole Wirkung der Androgene bekannt (4,7).
Die anabole Wirkung einer Substanz kommt zum Ausdruck in einer verminderten Ausscheidung von Stickstoff im Harn, einer Retention von Kalium, Phosphor und Kalzium, einer Retention von Wasser, entsprechend dem Wasserbindungsvermögen des neugebildeten Proteins und in einer allgemeinen Gewichtszunahme (5). Die verminderte Stickstoffausscheidung nach Verabreichung anaboler Steroide ist auf eine gesteigerte Proteinsynthese zurückzuführen (8). Der Wirkungsmechanismus anaboler Steroide ist bisher nicht vollständig geklärt. METCALF und GROSS fanden 1960 , daß anabole Steroide zu einer intrazellulären Anreicherung von Aminosäuren führen. Die Aminosäuren werden nach ihrem Eintritt in die Zelle enzymatisch unter Beteiligung von ATP in aktivierte Aminosäuren überführt. KOCHAKIAN beschrieb 1961 die Aktivierung eines aminosäureaktivierenden Enzyms durch anabole Steroide.(8). Nach KRÜSKEMPER (18) besteht die Wirksamkeit anaboler Steroide ebenfalls in einer vermehrten Bildung von Fermenten

im Gewebsstoffwechsel, die auch beim Fehlen von Hypophyse (2), Schilddrüse, Nebennieren oder Pankreas erhalten bleibt. Die vermehrte Proteinsynthese läßt sich im Tierversuch durch die Gewichtsvermehrung verschiedener Skelettmuskeln nachweisen. Bevorzugt wird für diese Untersuchungen der Muskulus levator ani der kastrierten männlichen Ratte. Die androgene Wirkung einer Substanz kann entweder dabei gleichzeitig durch ihre Wachstumswirkung auf die akzessorischen Geschlechtsdrüsen oder im Kapaunenkammtest geprüft werden (2,5,16,18).

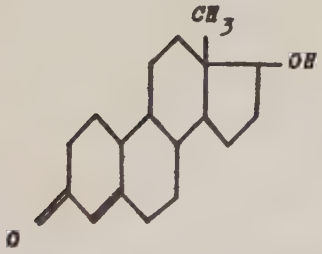
Das Testosteron, dessen Isolierung aus dem Harn erstmalig BUTENANDT gelang (7), hat proteinanabole, starke virilisierende, Längenwachstum und Skelettreifung beschleunigende Wirkungen (13). Wegen der virilisierenden und die Skelettreifung beeinflussenden Eigenschaften kann Testosteron nur ausnahmsweise im Kindesalter angewandt werden (28).

Das Problem bei der Entwicklung der sogenannten Anabolika besteht in der Abschwächung der androgenen zugunsten der proteinanabolen Wirkungen (16,15,5). Durch Veränderung des Testosteronmoleküles ist es bis zu einem gewissen Grade bei einer großen Anzahl von Substanzen gelungen, die androgene Komponente abzuschwächen und die proteinanabole Wirkung zu erhalten

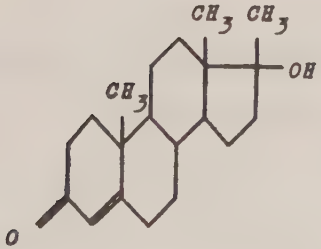
beziehungsweise zu verstärken (15,29,31). Das 19-Nor-Testosteron bildete den ersten Fortschritt auf dem Gebiet der Entwicklung anaboler Steroide und zeigte etwas stärkere anabole und etwas schwächere androgene Eigenschaften als Testosteron (7,28). Es gibt inzwischen eine große Anzahl anaboler Steroide, von denen hier nur einige Substanzen zum Teil an Hand von Strukturformeln erwähnt werden sollen. Nach Literaturangaben werden in der Pädiatrie bisher von den Nortestosteronen das 19-Nor-Androstenolon-Phenylpropionat (27) und von den Testosteronderivaten mit einer zusätzlichen Methylgruppe am C_{17} das 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron bevorzugt verwandt (1,10). Als neuere Verbindungen sind noch das Δ^1-1-Methyl-5-androsten-17ß-ol-3-on (17) und das 1alpha-7alpha-Bis(acethylthio)-17ß-hydroxy-17alpha-methylandrosten-(4)-on-(3) (15,16,26,31) zu erwähnen. Letztere Verbindung zeigte im Tierexperiment eine um das vierfache stärkere anabole und eine um das 8,5-fache geringere androgene Wirkung als das 17alpha- Methyltestosteron (31).



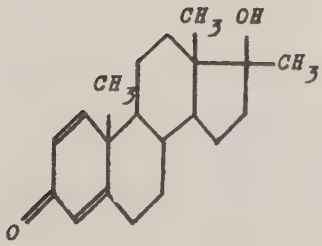
Testosteron



Nortestosteron



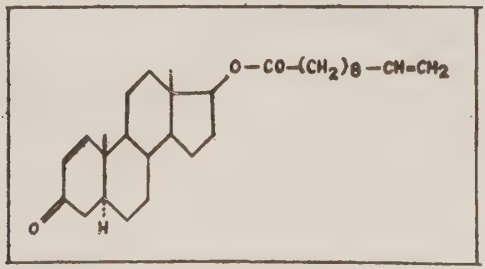
Methyltestosteron



1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron

B. 2. Stoffwechselwirkung von 3-oxo-Δ^1-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat bei Säuglingen.

Bei der Verabreichung einer anabolen Substanz kommt es zu einer Stickstoffretention im Organismus und zu einem Rückgang der Stickstoffausscheidung im Harn. Bei gleichbleibender Stickstoffzufuhr durch die Nahrung ist die Stickstoffretention im Harn ein Anhalt für die proteinanabole Wirkung einer Substanz, da die Stickstoffausscheidung im Stuhl praktisch nicht beeinflußt wird (5,26).
Bei der hier auf ihre Stoffwechselwirkung geprüften Substanz handelt es sich um das 3-oxo-Δ^1-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat mit folgender Strukturformel:



Diese Substanz soll, wie Tierversuche er aben, neben einer starken und besonders lang andauernden anabolen Wirkung auch antigonadotrope und geringfügige androgene und uterotrope Eigenschaften aufweisen.

B 2a Versuchsanordnung

Bei den auf eine während der ganzen Versuchsdauer gleichbleibende Nahrung eingestellten Säuglingen wurde im 24-Stunden-Sammelurin die Gesamtstickstoffausscheidung nach Kjeldahl bestimmt. Bei der Auswahl der Säuglinge wurde darauf geachtet, daß sie sich in einem eutrophen Zustand befanden. Zusammensetzung und Menge der Nahrung entsprachen dem Alter. Es wurden nur männliche Säuglinge in die Versuchsreihe aufgenommen, da ein exaktes Sammeln des Harns bei Mädchen über eine so lange Periode nur sehr schwer möglich ist. Aber auch bei den Knaben kam es vor, daß während des Waschens oder Trockenlegens Harn verloren ging. Es wurde dann der gesamte 24-Stunden-Sammelurin verworfen. Die Dauer eines Versuches lag zwischen 12 und 14 Tagen. Nach einer 4- bis 6-tägigen Vorperiode bekamen die Säuglinge das Anabolikum in einmaliger Dosis intramuskulär injiziert. Es wurde etwa 1mg/kg Körpergewicht verabreicht, so daß die Säuglinge 3 bis 7 mg der Substanz erhielten. Bei der graphischen Darstellung der im Harn ausgeschiedenen Stickstoffmengen wurde immer der Mittelwert einer mehrtägigen Versuchsperiode bestimmt, um die täglichen Schwankungen auszugleichen. Befinden sich an einem Tag keine Angaben, so wurde der nicht korrekt gesammelte Harn verworfen.

B 2b Kasuistik

Fall 1 : Frank B., geboren am 25.8.1963

Diagnose: Meningomyelocele

Ernährung während des Versuches: 5 mal täglich 110g 2/3 Milch und 1/3 Schleim und 5% Zucker. Am 4. Versuchstag wurden 3 mg 3-oxo-Δ^4-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat injiziert (Pfeil).

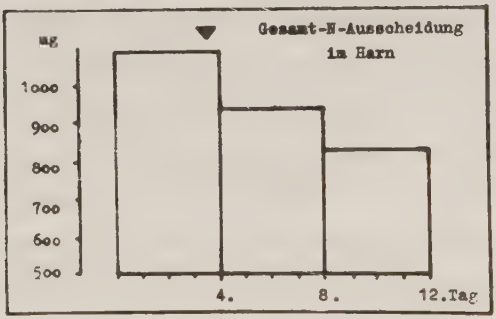


Abb.1: Gesamt-Stickstoff-Ausscheidung im Harn

Versuchstag	Gewicht	Harnmenge	Gesamt-N in 24 Std.
1.	3070 g	240 ml	1077 mg
2.	3120 "	200 "	828 "
3.	3220 "	280 "	1078 "
4.	3240 "	345 "	1380 "
5.	3230 "	200 "	950 "
6.	3270 "	250 "	1000 "
7.	3420 "	290 "	935 "
8	3470 "	205 "	857 "
9.	3540 "	210 "	646 "
10.	3590 "	260 "	930 "
11.	3640 "	210 "	779 "
12.	3660 "	270 "	945 "

Fall 2 : Ronald L., geboren am 26.8.1963

Diagnose : Lues connata

Ernährung während des Versuches : 5 mal täglich 130 g Alete I. Am 4. Versuchstag wurden 3 mg 3-oxo-Δ^4-5alpha-androsten-17β-ol-undecylenat intramuskulär injiziert (Pfeil).

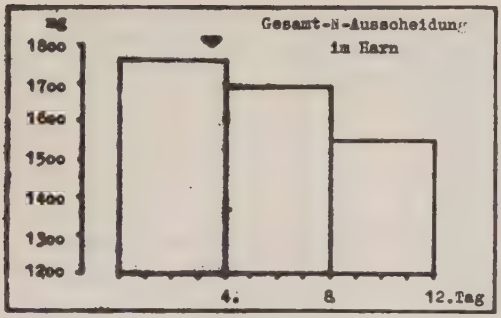


Abb.2 : Gesamt-Stickstoff-Ausscheidung im Harn

Versuchstag	Gewicht	Harnmenge	Gesamt-N in 24 Std.
1.	4030 g	250 ml	1710 mg
2.	4000 "	310 "	1760 "
3.	-	-	-
4.	4010 "	330 "	1810 "
5.	4040 "	340 "	1640 "
6.	4060 "	340 "	1710 "
7.	-	-	-
8.	4110 "	350 "	1739 "
9.	4160 "	340 "	1632 "
10.	4190 "	310 "	1674 "
11.	4240 "	265 "	1523 "
12.	4300 "	280 "	1372 "

Fall 3 : Mario G., geboren am 3.10.1963

Diagnose : Zwillings-Frühgeborenes

Ernährung während des Versuches : 5 mal täglich 70 g Alete I. Am 5. Versuchstag erhielt das Kind 3 mg 3-oxo-Δ⁴-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat intramuskulär injiziert (Pfeil).

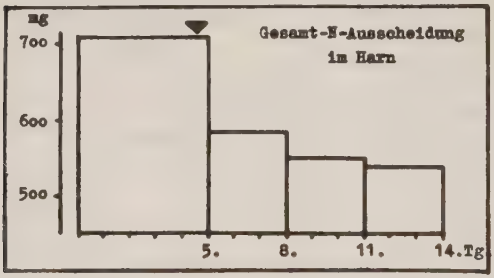


Abb.3 : Gesamt-Stickstoff-Ausscheidung im Harn

Versuchstag	Gewicht	Harnmenge	Gesamt-N in 24 Std.
1.	2500 g	240 ml	840 mg
2.	2500 "	200 "	755 "
3.	2560 "	185 "	614 "
4.	2590 "	220 "	462 "
5.	2650 "	200 "	866 "
6.	2690 "	160 "	550 "
7.	2700 "	170 "	550 "
8.	2730 "	170 "	650 "
9.	2790 "	180 "	605 "
10.	2820 "	162 "	630 "
11.	2830 "	140 "	411 "
12.	2860 "	130 "	382 "
13.	2880 "	170 "	690 "
14.	2950 "	140 "	550 "

Fall 4 : Dietmar N., geboren am 27.7.1963

Diagnose : Frühgeborenes

Ernährung während der Versuchszeit: 5 mal täglich 50 g Muttermilch. Am 4. Versuchstag wurden 2 mg 3-oxo-Δ⁴-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat intramuskulär injiziert (Pfeil).

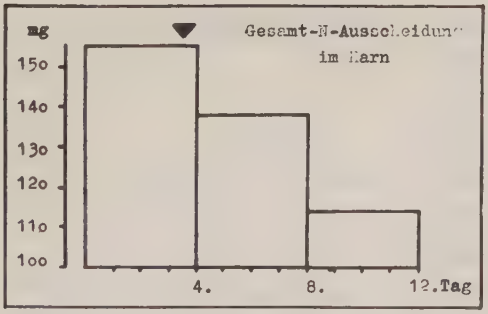


Abb.4 : Gesamt-Stickstoff-Ausscheidung im Harn

Versuchstag	Gewicht	Harnmenge	Gesamt-N in 24 Std.
1.	- g	150 ml	158 mg
2.	1940 "	170 "	143 "
3.	-	170 "	143 "
4.	1960 "	146 "	174 "
5.	-	146 "	154 "
6.	2010 "	130 "	137 "
7.	-	-	-
8.	2080 "	146 "	123 "
9.	-	150 "	116 "
10.	2150 "	120 "	92 "
11.	2140 "	180 "	101 "
12.	2240 "	160 "	146 "

Fall 5 : Detlev G., geboren am 18.10.1963

Diagnose : Zerebralschädigung nach Übertragung und Asphyxie.

Ernährung während der Versuchszeit : 5 mal täglich 150 g Alete I. Am 5. Versuchstag wurden 6 mg 3-oxo-Δ^4-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat intramuskulär injiziert (Pfeil).

Abb.5 :Gesamt-Stickstoff-Ausscheidung im Harn

Versuchstag	Gewicht	Gesamt-N in 24 Stunden
1.	5510 g	1470 mg
2.	-	-
3.	2960 g	1710 mg
4.	-	1760 mg
5.	5690 g	1760 mg
6.	-	1340 mg
7.	5740 g	1760 mg
8.	-	1340 mg
9.	-	1480 mg
10.	5960 g	1790 mg
11.	-	1090 mg
12.	6050 g	-
13.	-	1210 mg

Fall 6 : Erich K., geboren am 6.3.1963

Diagnose : Abakterielle Meningitis und spastische Parese.

Ernährung während der Versuchszeit : 8 mal täglich 120 g Alete I. Am 6. Versuchstag wurden 7 mg 3-oxo-Δ^4-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat intramuskulär injiziert.

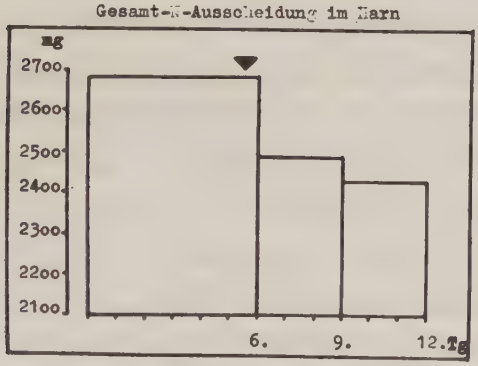


Abb.6 : Gesamt-Stickstoff-Ausscheidung im Harn

Versuchstag	Gewicht	Harnmenge	Gesamt-N in 24 Std.
1.	7120 g	400 ml	2800 mg
2.	7230 "	380 "	2690 "
3.	7290 "	460 "	2820 "
4.	7230 "	420 "	2480 "
5.	7310 "	-	-
6.	7240 "	500 "	2600 "
7.	7290 "	405 "	2570 "
8.	7300 "	405 "	2410 "
9.	7310 "	-	-
10.	7410 "	410 "	2580 "
11.	7390 "	-	-
12.	7430 "	350 "	2270 "

B 2c **Diskussion:**

Insgesamt wurden acht Kinder mit dem Anabolikum 3-oxo-Δ^4-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat behandelt Zwei Kinder fielen für den Versuch aus, da bei einem Kind wegen Dyspepsie die Nahrung während des Versuches geändert werden mußte und ein anderes Kind trotz angelegten Kolbens häufig einnäßte, so daß eine Auswertung nicht möglich war. Bei den übrigen sechs Säuglingen konnte nach Verabreichung des Anabolikums ein Rückgang der Gesamtstickstoffausscheidung im Harn festgestellt werden, der zwischen 8% und 21%, im Durchschnitt bei 15% lag. Gleichzeitig war eine stetige Gewichtszunahme der Säuglinge und in den meisten Fällen ein Rückgang der Wasserausscheidung zu bemerken. Wegen der verhältnismäßig kurzen Versuchsdauer läßt nur die Stickstoffretention im Harn, nicht aber der Gewichtsanstieg einen Rückschluß auf die eiweißanabole Wirkung des Präparates zu. Nebenwirkungen wurden während des Versuches nicht beobachtet.

C Das Wachstum und seine hormonelle Beeinflussung.

C 1 Wachstumsperioden.

Das Wachstum beruht vor allem auf einer Vermehrung der Körperzellen und der Knochensubstanz (20). Es ist ein anaboler Prozeß, da bei einem wachsenden Organismus der Aufbau den Abbau übertrifft. Während des Wachstums kommt es neben einer Größen- und Gewichtszunahme zu einer Retention von Wasser, Elektrolyten und Stickstoff. Ein Längenwachstum ist nur möglich, solange die Knochenepiphysen nicht geschlossen sind. Bei der Untersuchung des Längenwachstums ist deshalb die Knochenentwicklung zu beachten, die röntgenologisch nach dem Ausmaß der Ossifikation der Knochenkerne beurteilt werden kann. Die endgültige Körpergröße des Erwachsenen hängt von der Wachstumsgeschwindigkeit und der Wachstumsdauer ab.

Man kann beim Menschen vier Wachstumsperioden unterscheiden (20). In den ersten zwei bis drei Jahren wächst der Körper sehr schnell, ohne daß eine entsprechende Gewichtszunahme der endokrinen Drüsen beobachtet werden kann. Man nimmt deshalb an, daß diese erste Wachstumsphase nicht hormonal bedingt ist. Die zweite Wachstumsphase bis zur Pubertät ist langsamer und konstant. Das Wachstum in dieser Phase geht der Gewichtszunahme von Hypophyse und Thyreoidea parallel. In der Pubertät

kommt es durch die verstärkte Produktion von Sexualhormonen zu einem Wachstumsschub, der dann langsam abnimmt bis zum endgültigen Wachstumsstillstand durch Schluß der Epiphysen.

C 2 Wachstumshormone

Für ein normales Wachstum sind eine Reihe von Hormonen notwendig. Als echte Wachstumshormone sind aber nur die Hormone zu bezeichnen, die eine eiweißanabole Wirkung haben. Nur diese Hormone, wie STH und Testosteron, können eine Wachstumswirkung entfalten. Das Thyreoidea-Hormon ist für ein normales Wachstum zwar notwendig, wirkt aber nicht anabol und kann deshalb nicht als Wachstumshormon bezeichnet werden. Der Einfluß der Hormone auf Wachstum und Knochenentwicklung bei Kindern ist in folgender Tabelle dargestellt (20,3):

	Wachstum	Knochenentwicklung
STH	+++	0
Schilddrüsenhormone	+	++
Insulin	+?	+?
NNR-Glucocorticoide	--	-
Androgene	++	+++
Oestrogene	0+	++

+ = fördernd, 0 = keine Wirkung, - = hemmend

Das STH hat eine anabole und wachstumsfördernde Wirkung. Beim Fehlen des STH kommt es zum hypophysären Minderwuchs, der häufig erst nach dem zweiten Lebensjahr bemerkt wird, da das Wachstum in den ersten zwei bis drei Jahren wahrscheinlich nicht hormonell gesteuert wird. Beim hypophysären Zwerg sind Wachstum und Knochenentwicklung verzögert. Die Ursache des Zurückbleibens der Skelettentwicklung beim menschlichen hypophysären Minderwuchs ist nicht sicher geklärt; bei der hypophysektomierten Ratte kann die Skelettentwicklung dagegen durch Schilddrüsenhormone normalisiert werden (20). Das STH fördert nur das Längenwachstum, nicht aber die Skelettentwicklung, wie man es beim hypophysären Riesenwuchs beobachten kann, bei dem zwar das Wachstum enorm beschleunigt, die Knochenentwicklung aber normal oder sogar verzögert ist.
Das Schilddrüsenhormon gehört nicht zu den anabolen Wachstumshormonen wie STH und Testosteron. Das Schilddrüsenhormon hat im Stoffwechsel eine katabole Wirkung. Es fördert aber das Wachstum bei Bestehen einer Hypothyreose in starkem Ausmaß, so daß es für ein normales Wachstum unentbehrlich ist.
Das Insulin ist für den Eiweißaufbau im Körper notwendig. Beim kindlichen Diabetes kann es deshalb zum Minderwuchs kommen.
Bei einer Überproduktion von androgenen Nebennierenrindenhormonen, wie beim adrenogenitalen Syndrom,

oder von androgenen Testeshormonen, wie bei Leydigzelltumoren, kommt es zu einem stark beschleunigten Längenwachstum und zu einer noch stärkeren Beschleunigung der Skelettentwicklung. Die stark beschleunigte Skelettentwicklung führt zu einem vorzeitigen Epiphysenschluß, so daß diese Kinder zuerst zwar übergroß sind, durch den vorzeitigen Abschluß des Wachstums aber nicht die normale Größe eines Erwachsenen erreichen.
Die oestrogenen Hormone haben eine viel schwächere anabole Wirkung als das Testosteron und stimulieren hauptsächlich die Knochenentwicklung, während das Wachstum nur wenig beeinflußt wird.

C 3 Wachstumsstörungen im Kindesalter.

Wachstumsstörungen im Kindesalter können aber nicht nur durch hormonale, sondern auch durch eine Vielzahl anderer Störungen zustande kommen. Die folgende Aufstellung nach LABHART (20) gibt einen Überblick der ätiologisch möglichen Minderwuchsformen:

1) Mangel an Aufbaustoffen
   Hypocalorischer Minderwuchs,
   Intestinaler Minderwuchs.
2) Neurale und hormonale Störungen
   z.B.: Hypophysärer Minderwuchs, Echte und Pseudopubertas praecox, Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, Minderwuchs bei

Hirnmißbildungen, Hypothyreotischer Minderwuchs, Minderwuchs bei Diabetes mellitus, Minderwuchs bei Cushing-Syndrom, Minderwuchs bei adrenogenitalem Syndrom.

3) Nichthormonale Stoffwechselstörungen:

Renaler Minderwuchs bei Nierenmißbildungen, chronischer Nephritis, Fanconi-Syndrom, renalem Diabetes insipidus und anderen angeborenen Nierenerkrankungen.

Intestinaler Minderwuchs z.B. bei Cöliakie, Pankreasfibrose und Megacolon.

Hepatischer Minderwuchs z.B. bei Glykogenspeicherkrankheit und Cirrhose.

Anämischer Minderwuchs z.B. bei Vitium cordis congenitum, Bronchiektasen und chronischer Anämie.

Rachitischer Minderwuchs bei Vitamin-D-Mangel.

4) Mangelhafte Wachstumspotenz der Knochen:

Primordialer Minderwuchs, Minderwuchs bei Progerie, Minderwuchs bei congenitalen Skelettstörungen wie Chondrodystrophie und Dysostosen, Minderwuchs bei erworbenen Skelettstörungen.

C 4 Therapie bei kindlichen Wachstumsstörungen.

Eine spezifische Therapie, die die Ursachen der Wachstumsstörungen beheben kann, ist leider bisher nur in wenigen Fällen möglich. Zu erwähnen wären die Substitutionstherapie bei Hypothyreose, die Insulinbehandlung bei Diabetes mellitus, die Cortisonbehandlung des congenitalen adrenogenitalen Syndroms, die Entfernung eines Nebennierenrinden-Tumors beim Cushing-Syndrom und die Behebung eines Mangels an Aufbaustoffen durch entsprechende Ernährung oder die Beseitigung intestinaler Störungen. Das Mittel der Wahl zur Behebung des hypophysären Minderwuchses ist das hypophysäre Wachstumshormon (STH) (13).
Bevor dieses menschliche STH für eine Therapie zur Verfügung stand, war man auf die Anwendung anaboler Steroide angewiesen. Über die mit diesen Substanzen erzielten Behandlungsergebnisse soll hier berichtet werden.

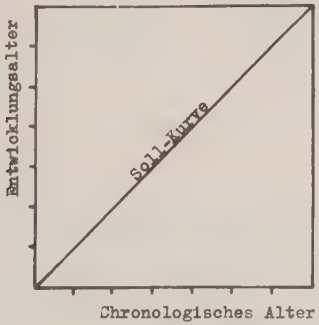
D Die Beeinflussung des Wachstums durch anabole Steroide.

1. Kasuistik

Im folgenden Teil wird über 10 Kinder berichtet, die wegen Minderwuchses längere Zeit mit anabolen Steroiden behandelt wurden. Zur Beurteilung der Abweichungen

von der Soll-Länge und vom Soll-Gewicht wurde die Längen- und Gewichtstabelle von Dr. J. Heimendinger, Basel, benutzt. Die Knochenentwicklung wurde nach Handskelett-Röntgenaufnahmen und Vergleich mit dem "Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist, second edition, William Greulich, S.I.Dell Pyle" bestimmt.

In den Diagrammen wurde das Gewichts-, Längen- und Skelettalter vor und während der Behandlung dargestellt. Auf der Abszisse ist das chronologische Alter, auf der Ordinate das Entwicklungsalter eingetragen. Bei normalem Wachstum und regelrechter Entwicklung entspricht das chronologische Alter dem Entwicklungsalter, so daß die Soll-Kurve diagonal verläuft. Diese Soll-Kurve ist jeweils mit in die Diagramme eingezeichnet.



Die absoluten Gewichts- und Längenangaben befinden sich in den Behandlungsprotokollen. Die Dosierung

der Anabolika betrug im allgemeinen 0,1 mg/kg Körpergewicht. Nach jeweils vierwöchiger Behandlung wurde eine vierwöchige Behandlungspause eingelegt. Für die Therapie wurden folgende Substanzen benutzt:

Präparat	Abkürzung
1) 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron	DMT
2) 19-Nor-Androstenolon-Phenylpropionat	NAPP
3) 1-Methyl-Δ^1-androstenolon	MA

Fall 1: Gerd K., geboren am 23.11.1946

Diagnose: Hypophysärer Minderwuchs

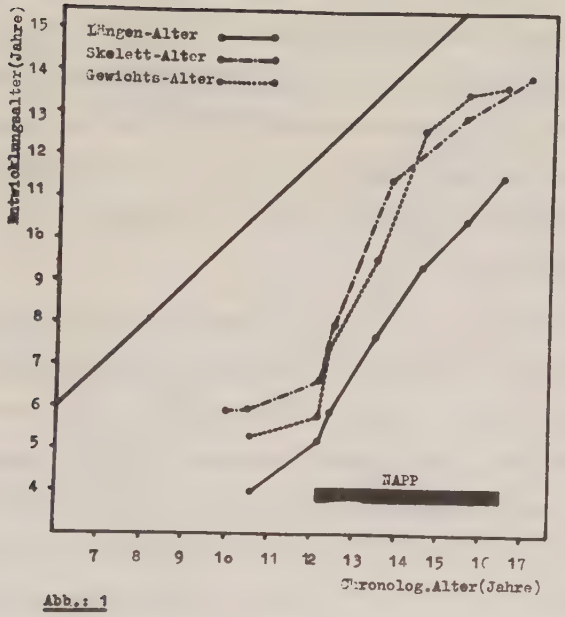


Abb.: 1

Abb.1: Wachstum, Skelettentwicklung und Gewichtszunahme vor und während der Behandlung mit 19-Nor-Androstenolon-Phenylpropionat (NAPP).

Anamnese: Bei der Geburt hatte das Kind eine über dem Soll liegende Körperlänge von 56 cm. Ein Rück-

stand im Längenwachstum wurde erstmalig zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr bemerkt. Die Geschwister haben eine normale Körpergröße.
Beim Insulintest wurde eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Insulin festgestellt. Mit zwölf Jahren und zwei Monaten begann die Therapie mit 19-Nor-Androstenolon-Phenylpropionat. Das Kind erhielt 20 mg des Präparates pro Woche in öliger Lösung intramuskulär injiziert. Die Behandlung erstreckte sich über 4 Jahre und 4 Monate.

Beurteilung:

Im Alter von 10 7/12 Jahren bestand ein Rückstand von etwa 6 Jahren und 7 Monaten in der Körperlänge und von etwa 4 Jahren und 5 Monaten in der Skelettentwicklung. Unter der Behandlung kam es zunächst zu einer deutlichen Beschleunigung der Gewichtszunahme. Das Längendefizit verringerte sich ebenfalls deutlich von 39 auf 27,5 cm. Der Rückstand in der Skelettentwicklung verringerte sich von 4 Jahren und 5 Monaten auf etwa 3 Jahre und 1 Monat.
Ein Ausgleich des Wachstumsrückstandes konnte nicht erreicht werden, wohl aber eine deutliche Wachstumsbeschleunigung. Die Skelettentwicklung wurde jedoch stärker beeinflußt als das Längenwachstum.

Fall 2: Peter M., geboren am 8.7.1952

Diagnose: Hypophysärer Minderwuchs

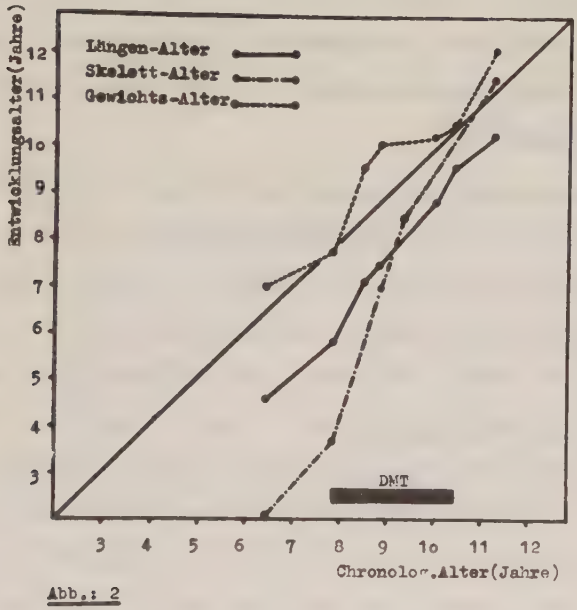


Abb.: 2

Abb.2: Wachstum, Skelettentwicklung und Gewichtszunahme vor, während und nach Behandlung mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron (DMT).

Anamnese: Es handelt sich um einen Minderwuchs mit einem erheblichen Rückstand in der Skelettentwicklung. Der Vater des Kindes hat eine Größe

von 182 cm, die Mutter ist 159 cm groß. Zeichen einer Hypothyreose konnten nicht festgestellt werden. Ein linksseitiger Kryptorchismus wurde bei dem Kind operativ behandelt. Von 7 Jahren und 10 Monaten an erhielt das Kind 2 mg 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron in Tablettenform pro Tag. (Nach einer vier Wochen lang durchgeführten Therapie wurde jeweils eine Behandlungspause von vier Wochen eingelegt).

Beurteilung:

Die Behandlung des Kindes wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren und 7 Monaten durchgeführt. Das Körpergewicht des Kindes lag zu Beginn der Therapie mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron bereits im Bereich der Norm, nahm aber unter der Behandlung weiter zu. Das Längendefizit von 12 cm im Alter von 7 Jahren und 10 Monaten verringerte sich unter der Therapie auf 6 cm. Es konnte also eine deutliche Wachstumsbeschleunigung erzielt werden. Das Skelettalter, das bei einem chronologischen Alter von 6 Jahren und 5 Monaten nur 2 Jahre und 1 Monat betragen hatte, also den weitaus größten Rückstand aufwies, konnte unter der Therapie normalisiert werden. Um eine die Altersnorm übersteigende Skelettentwicklung und dadurch bedingten vorzeitigen Schluß der Epiphysen zu verhindern, ist, wie dieser Fall besonders zeigt, eine regelmäßige Röntgenkontrolle des Handwurzelskeletts während der Behandlung notwendig.

Fall 3: Marian W., geboren am 6.10.1951

Diagnose: Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

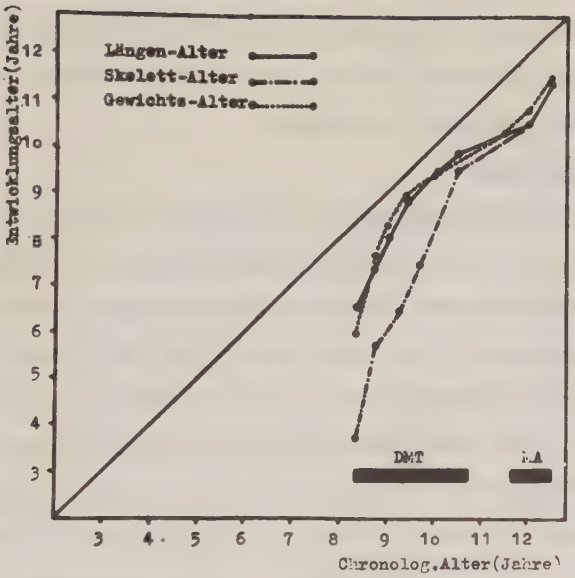


Abb.: 3

Abb.3: Wachstum, Skelettentwicklung und Gewichtszunahme bei Behandlung mit 1-Dehydro-17alpha-methyltestosteron (DMT) und 1-Methyl-Δ^1-androstenolon (MA) .

Anamnese: Die Mutter des Jungen ist ebenfalls klein und grazil, der Vater 170 cm groß. Das Kind wurde

insgesamt 3 Jahre und 3 Monate mit anabolen Steroiden behandelt: 2 Jahre mit 1-Dehydro-17alpha-methyltestosteron und nach einer elfmonatigen Pause 10 Monate lang mit 1-Methyl-Δ^1-androstenolon. Die Behandlung erfolgte alternierend: Nach einer vierwöchigen Behandlung mit 2,5 mg pro Tag des anabolen Steroides in Tablettenform wurde jeweils eine 4 Wochen dauernde Behandlungspause eingelegt.

Beurteilung:

Während der Therapie mit 1-Dehydro-17alpha-methyltestosteron konnte eine Beschleunigung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums erreicht werden. Das Längendefizit verringerte sich von 10,5 cm im Alter von 8 4/12 Jahren auf 4,5 cm im Alter von 10 6/12 Jahren. Das Skelettalter, das zu Beginn der Therapie den größten Rückstand aufgewiesen hatte, nahm während der Behandlung stark zu, so daß im Alter von 11 10/12 Jahren nur noch ein Rückstand von einem Jahr und 4 Monaten bestand. Während der 10 Monate dauernden Behandlungspause konnte ein deutlicher Rückgang der Gewichtszunahme, des Längenwachstums und der Skelettentwicklung festgestellt werden, der erst durch die nachfolgende Behandlung mit 1-Methyl-Δ^1-androstenolon wieder ausgeglichen werden konnte.

Fall 4: Jürgen H., geboren am 15.6.1948

Diagnose: Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

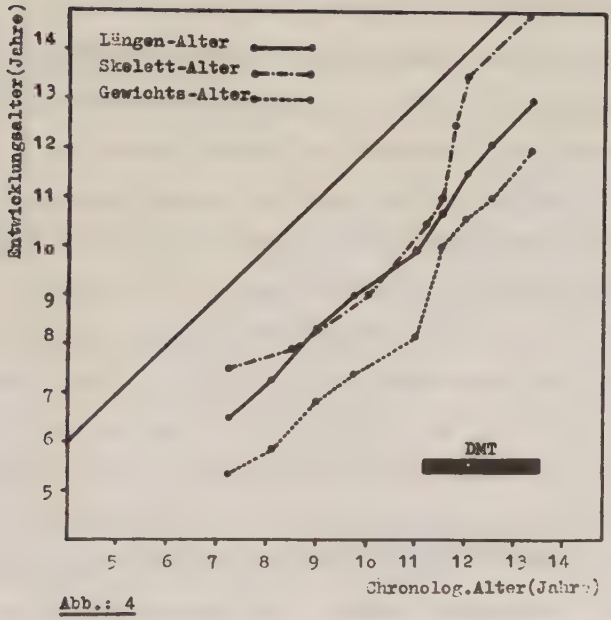


Abb.: 4

Abb.4: Wachstum, Skelettentwicklung und Gewichtszunahme vor und während der Behandlung mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron (DMT).

Anamnese: Die Eltern des Kindes haben eine normale Körpergröße. Ein älterer Bruder ist ebenfalls altersentsprechend entwickelt. Von 11 2/12 Jahren an wurde Jürgen H. 2 Jahre und 4 Monate mit 1-Dehydro-17alpha-

methyl-testosteron behandelt. Es wurden täglich 2,5 mg in Tablettenform verabreicht. Nach einer Therapiedauer von 4 Wochen wurde jeweils eine Behandlungspause von 4 Wochen eingeschoben.

Beurteilung:

Im Alter von 7 Jahren und 3 Monaten hatte Jürgen H. ein Gewicht von 15,1 kg erreicht, was dem Gewicht eines 3 Jahre und 4 Monate alten Kindes entspricht. Einen nicht ganz so großen Rückstand zeigte das Längenwachstum, das bei einem chronologischen Alter von 7 Jahren und 3 Monaten ein Defizit von 16,5 cm aufwies. Den geringsten Grad der Unterentwicklung zeigte in diesem Fall die Skelettentwicklung, die bei einem chronologischen Alter von 7 Jahren und 3 Monaten den Stand von 5 Jahren und 6 Monaten erreicht hatte. Schon kurze Zeit nach Beginn der Therapie konnte ein deutlicher Gewichtsanstieg und eine Zunahme der Skelettreife beobachtet werden. Das Längendefizit verringerte sich von 16,5 auf 13 cm. Die Wachstumsbeschleunigung ist wesentlich geringer ausgeprägt als die Gewichtszunahme und die Beschleunigung der Skelettentwicklung.

Fall 5: Jörg F., geboren am 15.7.1954

Diagnose: Dyscerebraler Minderwuchs

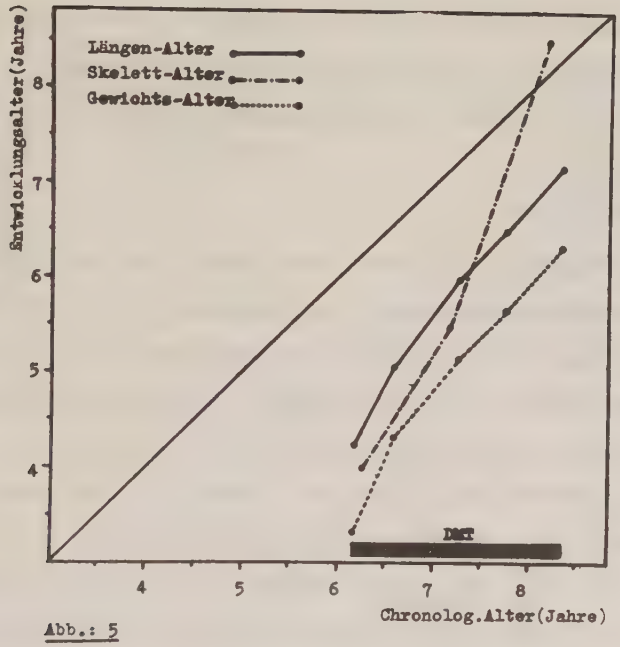


Abb.: 5

Abb. 5: Wachstum, Skelettentwicklung und Gewichtszunahme während der Behandlung mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron (DMT).

Anamnese: Das Kind zeigt einen erheblichen geistigen und körperlichen Entwicklungsrückstand. Am 12. Lebenstage mußte es wegen einer schweren Ernährungsstörung in die Klinik aufgenommen werden. 1962 wur-

de im EEG eine cerebrale Allgemeinschädigung festgestellt. Mit 8 Jahren war Jörg F. noch nicht schulreif. Das Kind wurde 2 Jahre und 2 Monate mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron behandelt. Es wechselte jeweils eine vier Wochen dauernde Behandlungszeit, in der das Kind 2,5 mg des Präparates pro Tag erhielt, mit einer Behandlungspause von vier Wochen ab.

Beurteilung:

Das Körpergewicht des Kindes zeigte vor der Therapie den größten Rückstand. Es entsprach bei einem Alter des Kindes von 6 2/12 Jahren dem eines 3 4/12 Jahre alten Kindes. Die Körperlänge wies mit 6 Jahren und 2 Monaten einen Rückstand von fast 2 Jahren auf. Das Skelettalter betrug bei einem chronologischen Alter von 6 3/12 Jahren nur 4 Jahre. Während der Therapie kam es zu einer besonders zu Beginn der Behandlung ausgeprägten Beschleunigung des Gewichtsanstieges. Das Längendefizit verringerte sich von 12 auf 7 cm. Das Skelettalter, das zu Beginn der Behandlung einen Rückstand von 2 3/12 Jahren aufgewiesen hatte, überstieg nach zweijähriger Behandlung die Sollkurve.

Fall 6: Martin S., geboren am 28.12.1950

Diagnose: Renaler Minderwuchs

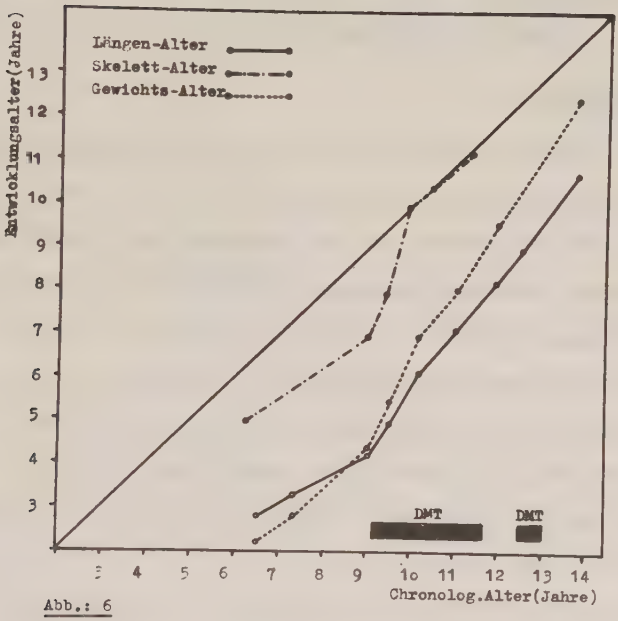


Abb.: 6

Abb.6: Wachstum, Skelettentwicklung und Gewichtszunahme vor, während und nach Behandlung mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron (DMT).

Anamnese: Das Kind leidet an Minderwuchs bei Nierenfehlbildung. Es bestand ein Megaureter rechts bei Nieren-und Harnleiterverdoppelung. 1963 wurde eine

operative Ureterimplantation rechts vorgenommen. Bei einem Alter von 9 Jahren und 2 Monaten begann die alternierend durchgeführte Therapie mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron. Das Kind erhielt 4 Wochen lang täglich 2,5 mg des Präparates in Tablettenform. Danach wurde die Behandlung jeweils für 4 Wochen unterbrochen.

Beurteilung:

Den größten Rückstand zeigte das Körpergewicht, das bei einem chronologischen Alter des Kindes von 6 Jahren und 6 Monaten ein Gewichtsalter von 2 Jahren und 3 Monaten aufwies. Ebenfalls weit zurück war das Längenwachstum. Bei einem Alter von 6 Jahren und 6 Monaten hatte Martin S. die Körperlänge eines 2 Jahre und 10 Monate alten Kindes. Wesentlich geringer war die Skelettunterentwicklung. Beim chronologischen Alter von 6 Jahren und 3 Monaten betrug das Skelettalter 5 Jahre.

Die Therapie hatte eine deutliche Wirkung auf die Skelettentwicklung, die Gewichtszunahme und das Längenwachstum. Das Längendefizit verringerte sich von 28 cm im Alter von 9 Jahren auf 16 cm nach Abschluß der Behandlung. Die Skelettentwicklung, die den geringsten Rückstand gezeigt hatte, erreichte schon nach etwa neunmonatiger Behandlung die Altersnorm, ohne aber in der Folgezeit noch darüber anzusteigen. Der raschere Anstieg des Skelettalters in

den ersten 9 Monaten der Behandlung ist wahrscheinlich auf die etwas höhere Dosierung des Präparates im Beginn der Therapie zurückzuführen. Das Kind erhielt nämlich während der ersten beiden vierwöchigen Behandlungsphasen nicht 2,5 mg, sondern 5 mg pro Tag 1-Dehydro-17alpha-methyl-tstosteron, also die doppelte der sonst üblichen Dosis.

Fall 7: Rainer R., geboren am 2.2.1952

Diagnose: Renaler Minderwuchs

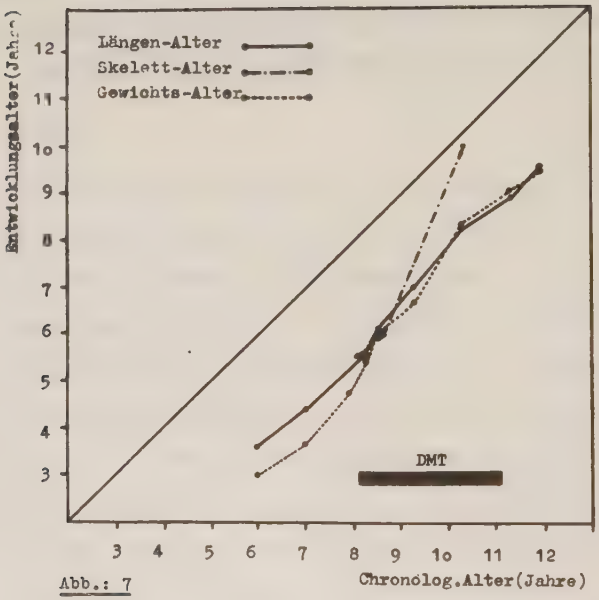


Abb.: 7

Abb. 7: Wachstum, Skelettentwicklung und Gewichtszunahme vor, während und nach Behandlung mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron (DMT).

Anamnese: Ein 1962 bei dem Kinde durchgeführtes retrogrades Pyelogramm ergab rechts ein ampulläres, links ein dysplastisches Nierenbecken mit rudimentärem Kelchsystem beiderseits. 1963 wurde mittels

einer Radiorenographie eine schwere Funktionsstörung der rechten Niere mit Isostenurie und eine mittelschwere Funktionsstörung der linken Niere diagnostiziert. Weitere Untersuchungen ergaben einen erhöhten Rest-N, eine vermehrte Phosphatausscheidung und die Zeichen einer Osteoporose. Das Kind wurde 3 Jahre mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron behandelt.

Beurteilung:

Im Alter von 6 Jahren bestanden ein Längendefizit von 16,5 cm und ein Gewichtsrückstand von 3 Jahren. Während der dreijährigen Behandlungszeit, in der das Kind jeweils vier Wochen hintereinander, durch vierwöchige Pausen unterbrochen, täglich 2,5 mg des Präparates in Tablettenform erhielt, konnte nur eine geringe Beschleunigung des Gewichtsanstieges und des Wachstums erreicht werden. Nur auf das Skelettalter wirkte die Therapie deutlicher. Nach zweijähriger Behandlung erreichte die Skelettentwicklung, die zu Beginn der Therapie einen Rückstand von 2 Jahren und 7 Monaten aufgewiesen hatte, schon fast den für dieses Lebensalter normalen Reifegrad.

Fall 8: Karl-Heinz G., geboren am 1.4.1951

Diagnose: Renaler Minderwuchs

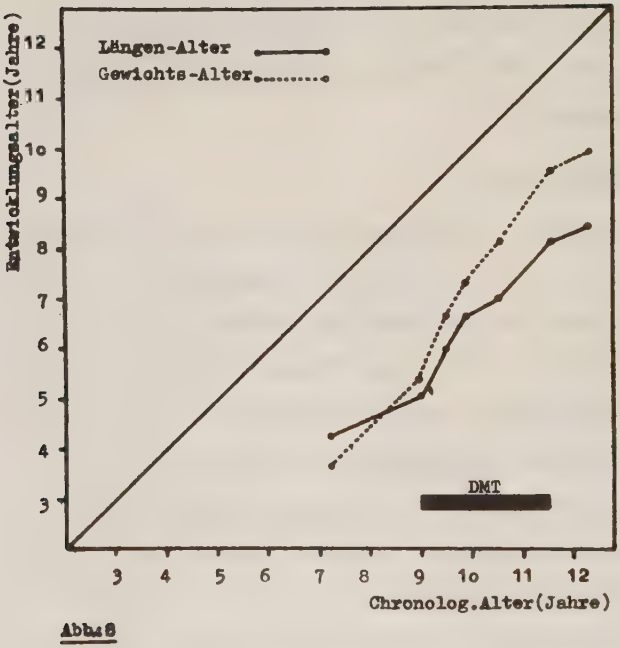


Abb. 8: Wachstum und Gewichtszunahme vor, während und nach Behandlung mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron (DMT).

Anamnese: Es handelt sich um einen Minderwuchs bei hypoplastischer linker Niere. Die Eltern sind ebenfalls klein. Zwei Geschwister zeigen eine altersentsprechende Entwicklung. Vom 9. Lebensjahr

ab wurde das Kind mit 1-Dehydro-17alpha-methyltestosteron 2 Jahre und 6 Monate lang behandelt. Nach einer Behandlungsdauer von 4 Wochen, in der das Kind täglich 2,5 mg des Präparates in Tablettenform erhielt, folgte jeweils eine Behandlungspause von 4 Wochen.

Beurteilung:

Im Alter von 7 Jahren und 3 Monaten bestanden ein Längendefizit von 19 cm und ein Gewichtsalter von 3 Jahren und 8 Monaten.
Nach Beginn der Therapie im 9. Lebensjahr konnte sowohl ein Gewichtsanstieg als auch eine Wachstumsbeschleunigung beobachtet werden. Während der Gewichtsanstieg weiterhin eine befriedigende Tendenz zeigte, nahm die Wachstumsbeschleunigung nach einjähriger Therapie wieder ab, so daß sich das Längendefizit von 19 cm nicht vergrößerte, sich aber auch nicht verringerte.

Fall 9: Elke B., geboren am 1.12.1959

Diagnose: Chondrodystrophie

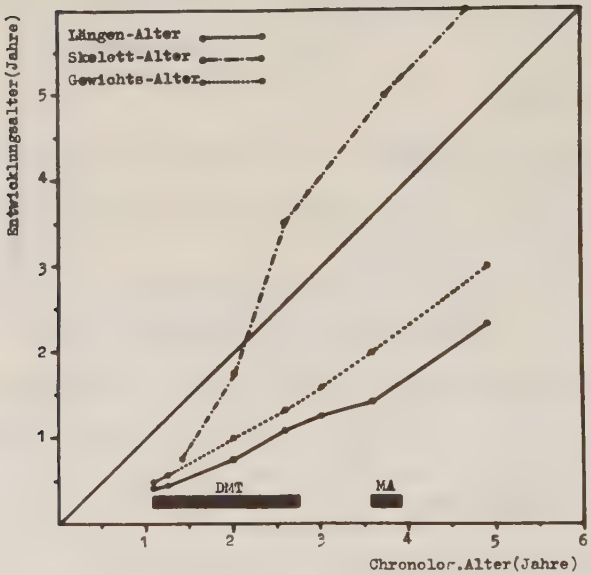


Abb.: 9

Abb. 9: Wachstum, Skelettentwicklung und Gewichtszunahme während und nach Behandlung mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron (DMT) und 1-Methyl-Δ^1-androstenolon (MA).

Anamnese: Im Alter von einem Jahr und einem Monat wurde mit der versuchsweisen Behandlung der Chondrodystrophie begonnen. Das Kind erhielt zuerst über

einen Zeitraum von einem Jahr und 8 Monaten 0,8 mg 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron pro Tag in Tropfenform. Nach einer zehnmonatigen Behandlungspause wurde noch eine 4 Wochen dauernde Behandlung mit 1-Methyl-Δ^1-androstenolon angeschlossen. Das Kind erhielt außerdem von 3 Jahren und 7 Monaten an bis zum Alter von 4 Jahren und 11 Monaten Thyreoidin.

Beurteilung:

Die Therapie mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron bewirkte keine Beschleunigung des Wachstums oder des Gewichtsanstieges. Lediglich die Skelettreife wurde beeinflußt. Im Alter von einem Jahr und 5 Monaten bestand noch ein leichter Rückstand in der Knochenentwicklung von 8 Monaten. Nach einjähriger Therapie wurde bereits die für dieses Alter normale Skelettreife erreicht und im Alter von 4 Jahren und 8 Monaten entsprach die Skelettentwicklung bereits der eines sechsjährigen Kindes.

Fall 10: Stephan R., geboren am 26.10.1954

Diagnose: Progressive Muskeldystrophie

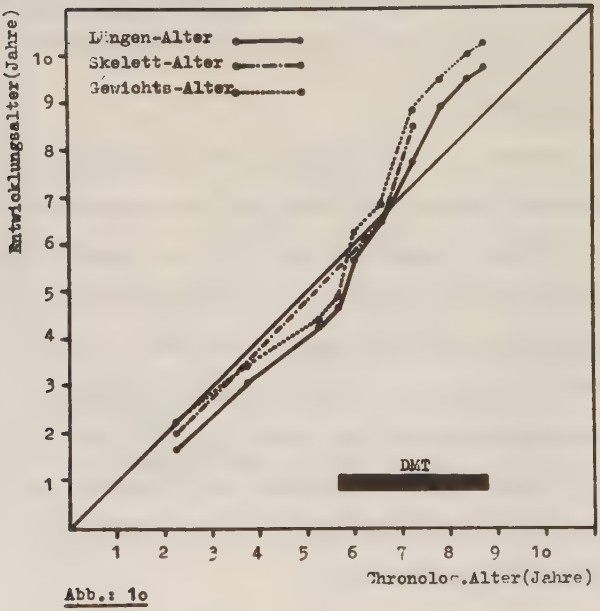


Abb.: 1o

Abb. 10: Wachstum, Skelettentwicklung und Gewichtszunahme vor und während Behandlung mit 1-Dehydro-17alpha-methyl-testosteron (DMT).

Anamnese: Es handelt sich um eine progressive Muskeldystrophie vom Beckengürteltyp mit späterer Beteiligung des Schultergürtels. Ein Bruder der Mutter leidet ebenfalls an dieser Krankheit. Bei dem Kind

besteht eine hohe Kreatin- und Kreatininausscheidung. Mit 9 Monaten lernte es sitzen und mit 20 Monaten laufen. Trotz ständiger klinischer Behandlung ist das Leiden seit 1957 weiter fortgeschritten. Die versuchsweise Therapie mit 1-Dehydro-17alpha-methyltestosteron begann im Alter von 5 Jahren und 8 Monaten.

Beurteilung:

Vor Beginn der Therapie mit 1-Dehydro-17alpha-methyltestosteron bestand nur ein sehr geringer Rückstand der Körperlänge, während Gewicht und Skelettentwicklung fast der Altersnorm entsprachen.
Das Präparat wurde über einen Zeitraum von 3 Jahren in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht. Es bewirkte eine deutliche Beschleunigung des Gewichtsanstieges, des Längenwachstums und der Skelettentwicklung.

D 2 Diskussion

Wie die Behandlungsergebnisse zeigen, ist das Längenwachstum in 9 von 10 Fällen durch anabole Steroide beeinflußt worden. Entscheidend für die Beurteilung einer anabolen Substanz auf ihre Eignung zur Behandlung des Minderwuchses im Kindesalter ist jedoch das Verhältnis der Beeinflussung von Längenwachstum zu Skelettreifung. Wenn das Skelettalter in stärkerem Maße zunimmt als das Längenwachstum und der Epiphysenfugenschluß dadurch vorverlegt wird, ist mit einer Einbuße an endgültiger Körpergröße zu rechnen. Die Vorverlegung des Längenwachstums kann jedoch auch von Nutzen sein. Es gibt Fälle, bei denen die endgültige Körpergröße erst mit 30 Jahren oder später erreicht wird. Da aber die Kinder besonders im Schulalter unter ihrem Minderwuchs leiden, wäre eine Vorverlegung des Wachstums in das Adoleszentenalter auch für die seelische Entwicklung nützlich.

Bei Betrachtung der in dieser Arbeit dargestellten Fälle unter diesen Gesichtspunkten ist festzustellen, daß bei Kindern mit renal bedingtem Minderwuchs der Einfluß auf das Längenwachstum sehr gering oder kaum vorhanden war. Beim hypophysären Minderwuchs und bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung konnte ein gewisser Erfolg erzielt werden. Bei diesen Kindern war entweder eine deutliche Wachs-

tumsbeschleunigung oder wenigstens keine weitere Vergrößerung des Wachstumsrückstandes zu bemerken. Leider war in allen Fällen die Zunahme des Skelettalters etwas stärker als die Beschleunigung des Längenwachstums, so daß eine Therapie mit den hier verwandten anabolen Steroiden nur sinnvoll erscheint, wenn neben dem Längendefizit ein noch größerer Rückstand in der Skelettentwicklung vorliegt. Nur dann und unter ständiger Kontrolle der Skelettentwicklung besteht Aussicht, die Wachstumsprognose nicht zu verschlechtern. PRADER (23) berichtet über eine befriedigende Wachstumsbeschleunigung bei 8 hypophysären Zwergen, betont aber gleichzeitig, daß die definitive Körpergröße nach Behandlung mit anabolen Substanzen wahrscheinlich nicht diejenige übertrifft, die ohne Behandlung erreicht worden wäre und daß die Wachstumsprognose durch ungünstige Dosierung eher noch verschlechtert werden kann.

KNORR und BUTENANDT (13) behandelten 9 hypophysäre Zwerge mit Methandrostenolon bzw. Fluoxymesteron. Methandrostenolon soll bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg/d einen guten wachstumssteigernden Effekt geben, ohne die Skelettreifung wesentlich stärker als das Wachstum zu beschleunigen.

Unter den Fällen befindet sich auch ein Kind mit Chondrodystrophie. Es konnte kein Einfluß der Behandlung auf das Längenwachstum festgestellt werden. An einer zu geringen Dosierung des Präparates kann

dieser Mißerfolg nicht gelegen haben, da eine erhebliche Zunahme der Skelettentwicklung eingetreten ist. E. ROSSI, A. DONATH und E. GAUTIER (27) berichten von zwei Kindern, die wegen Chondrodystrophie mit 17-Äthyl-19-nor-testosteron behandelt wurden. Nur bei einem dieser Kinder wurde eine Beschleunigung des Wachstums festgestellt, während bei beiden Kindern eine sehr starke Zunahme der Skelettreife auftrat, so daß eine Therapie mit anabolen Steroiden bei der Chondrodystrophie nicht gerechtfertigt erscheint.
Bei der Behandlung eines Kindes mit anabolen Steroiden, das an progressiver Muskeldystrophie leidet, konnte außer einem deutlichen Effekt auf Längenwachstum, Gewicht und Skelettentwicklung auch vorübergehend ein Fortschreiten der Muskelerkrankung verhindert werden.
HANTSCHMANN, MATZELT, MERTENS und NOWAKOWSKI (11) berichten von der Behandlung an Muskeldystrophie leidender Patienten, daß durch die Therapie mit anabolen Steroiden die Leistungsfähigkeit der dystrophischen Muskulatur nicht weiter absinkt, sondern in vielen Fällen sogar eine mäßige Steigerung erfährt. Der Verlauf der Erkrankung läßt sich aber bisher durch diese Therapie nicht entscheidend beeinflussen.

E Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Wirkung eines neuen Anabolikums auf den Stoffwechsel von Säuglingen untersucht und über 10 Kinder berichtet, die wegen Minderwuchses über längere Zeit anabole Steroide erhielten.

Bei den mit dem Anabolikum 3-oxo-Δ^1-5alpha-androsten-17ß-ol-undecylenat behandelten Säuglingen konnte als Ausdruck der eiweißanabolen Wirkung ein Rückgang der Gesamt-N-Ausscheidung im Harn festgestellt werden.

Bei den wegen Minderwuchses oder progressiver Muskeldystrophie behandelten Kindern konnte eine deutliche Gewichtszunahme und Wachstumsbeschleunigung erzielt werden.

Da die Zunahme der Skelettreife in allen Fällen die Längenwachstumsbeschleunigung übertraf, ist nach diesen Behandlungsergebnissen eine Minderwuchsbehandlung im Kindesalter mit anabolen Steroiden nur bei einem gleichzeitig vorhandenen Rückstand in der Skelettentwicklung zu vertreten.

Behandlungsprotokolle

Fall 1: Gerd K., geb. 23.11.1946

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
10 Ja, 7 Mo	19,2 kg	103,0 cm	39,0 cm
12 Ja, 2 Mo	20,2 kg	111,7 cm	36,3 cm
12 Ja, 5 Mo	24,2 kg	115,5 cm	34,5 cm
13 Ja, 6 Mo	29,5 kg	126,5 cm	30,5 cm
14 Ja, 7 Mo	40,8 kg	134,5 cm	30,0 cm
15 Ja, 7 Mo	45,8 kg	142,0 cm	27,5 cm
16 Ja, 6 Mo	47,2 kg	145,5 cm	27,5 cm

Alter	Skelett-Alter
10 Ja, 0 Mo	5 Ja, 11 Mo
10 Ja, 5 Mo	6 Ja, 0 Mo
12 Ja, 2 Mo	6 Ja, 8 Mo
12 Ja, 6 Mo	8 Ja, 0 Mo
13 Ja,10 Mo	11 Ja, 6 Mo
15 Ja, 7 Mo	13 Ja, 0 Mo
17 Ja, 1 Mo	14 Ja, 0 Mo

Fall 2: Peter M., geb. 8.7.1952

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
6 Ja, 5 Mo	22,8 kg	107,5 cm	11,0 cm
7 Ja,10 Mo	24,7 kg	115,0 cm	12,0 cm
8 Ja, 6 Mo	29,5 kg	122,5 cm	8,5 cm
8 Ja,10 Mo	31,3 kg	125,0 cm	7,0 cm
10 Ja, 0 Mo	31,9 kg	132,0 cm	6,0 cm
10 Ja, 5 Mo	32,5 kg	135,5 cm	6,0 cm
11 Ja, 3 Mo	38,2 kg	140,0 cm	4,0 cm

Fall 2: Peter M., geb. 8.7.1952

Alter	Skelett-Alter
6 Ja, 5 Mo	2 Ja, 1 Mo
7 Ja,10 Mo	3 Ja, 8 Mo
8 Ja,10 Mo	7 Ja, 0 Mo
9 Ja, 4 Mo	8 Ja, 6 Mo
11 Ja, 3 Mo	11 Ja, 6 Mo

Fall 3: Marian W., geb. 6.10.1951

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
8 Ja, 4 Mo	20,5 kg	119,5 cm	10,5 cm
8 Ja, 9 Mo	24,5 kg	124,5 cm	8,0 cm
9 Ja, 0 Mo	26,5 kg	128,5 cm	4,5 cm
9 Ja, 5 Mo	27,9 kg	132,0 cm	2,5 cm
10 Ja, 1 Mo	29,0 kg	135,0 cm	4,0 cm
10 Ja, 6 Mo	-	137,5 cm	4,5 cm
11 Ja, 6 Mo	32,0 kg	141,0 cm	4,0 cm
12 Ja, 0 Mo	33,2 kg	142,0 cm	5,0 cm
12 Ja, 6 Mo	35,0 kg	144,5 cm	6,5 cm

Alter	Skelett-Alter
8 Ja, 4 Mo	3 Ja, 9 Mo
8 Ja, 9 Mo	5 Ja, 9 Mo
9 Ja, 3 Mo	6 Ja, 6 Mo
9 Ja, 8 Mo	7 Ja, 6 Mo
10 Ja, 6 Mc	9 Ja, 6 Mo
11 Ja,10 Mo	10 Ja, 6 Mo

Fall 4: Jürgen H., geb. 15.6.1948

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
7 Ja, 3 Mo	15,1 kg	107,0 cm	16,5 cm
8 Ja, 1 Mo	16,3 kg	111,5 cm	17,1 cm
9 Ja, 0 Mo	18,1 kg	118,0 cm	15,0 cm
9 Ja, 9 Mo	19,5 kg	122,0 cm	14,5 cm
11 Ja, 0 Mo	21,0 kg	127,5 cm	15,5 cm
11 Ja, 6 Mo	25,3 kg	131,5 cm	13,5 cm
12 Ja, 0 Mo	27,2 kg	135,0 cm	12,0 cm
12 Ja, 6 Mo	28,1 kg	138,5 cm	12,5 cm
13 Ja, 4 Mo	31,2 kg	143,0 cm	13,0 cm

Alter	Skelett-Alter
7 Ja, 3 Mo	5 Ja, 6 Mo
8 Ja, 6 Mo	5 Ja,11 Mo
10 Ja, 0 Mo	7 Ja, 0 Mo
11 Ja, 2 Mo	8 Ja, 6 Mo
11 Ja, 6 Mo	9 Ja, 0 Mo
11 Ja, 9 Mo	10 Ja, 6 Mo
12 Ja, 0 Mo	11 Ja, 6 Mo
13 Ja, 3 Mo	12 Ja, 9 Mo

Fall 5: Jörg F., geb. 15.7.1954

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
6 Ja, 2 Mo	15,1 kg	105,0 cm	12,0 cm
6 Ja, 7 Mo	17,2 kg	110,5 cm	9,0 cm
7 Ja, 3 Mo	18,8 kg	116,0 cm	7,0 cm
7 Ja, 9 Mo	20,0 kg	119,0 cm	7,5 cm
8 Ja, 4 Mo	21,4 kg	123,0 cm	7,0 cm

Fall 5: Jörg T., geb. 15.7.1954

Alter	Skelett-Alter
6 Ja, 3 Mo	4 Ja, 0 Mo
7 Ja, 2 Mo	5 Ja, 6 Mo
8 Ja, 2 Mo	8 Ja, 6 Mo

Fall 6: Martin S., geb. 28.12.1950

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
6 Ja, 6 Mo	13,0 kg	94,0 cm	25,0 cm
7 Ja, 4 Mo	14,3 kg	98,0 cm	26,0 cm
9 Ja, 0 Mo	17,3 kg	104,5 cm	28,5 cm
9 Ja, 6 Mo	19,6 kg	110,5 cm	24,5 cm
10 Ja, 2 Mo	22,7 kg	117,5 cm	22,0 cm
11 Ja, 0 Mo	25,5 kg	123,0 cm	20,0 cm
11 Ja, 11 Mo	29,5 kg	129,5 cm	17,0 cm
12 Ja, 6 Mo	-	133,0 cm	18,0 cm
13 Ja, 9 Mo	40,2 kg	142,5 cm	16,0 cm

Alter	Skelett-Alter
6 Ja, 3 Mo	5 Ja, 0 Mo
9 Ja, 0 Mo	7 Ja, 0 Mo
9 Ja, 5 Mo	8 Ja, 0 Mo
9 Ja, 11 Mo	10 Ja, 0 Mo
10 Ja, 5 Mo	10 Ja, 5 Mo
11 Ja, 4 Mo	11 Ja, 3 Mo

Fall 7: Rainer R., geb. 2.2.1952

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
6 Ja, 0 Mo	14,4 kg	99,5 cm	16,5 cm
7 Ja, 0 Mo	15,9 kg	106,0 cm	16,0 cm
8 Ja, 3 Mo	19,5 kg	113,5 cm	16,0 cm
8 Ja, 6 Mo	20,5 kg	117,0 cm	14,0 cm
9 Ja, 3 Mo	22,0 kg	122,0 cm	11,0 cm
10 Ja, 3 Mo	26,5 kg	129,5 cm	10,5 cm
11 Ja, 3 Mo	28,0 kg	132,5 cm	11,5 cm
11 Ja,11 Mo	29,4 kg	135,5 cm	11,5 cm

Alter	Skelett-Alter
8 Ja, 1 Mo	5 Ja, 6 Mo
8 Ja, 7 Mo	6 Ja, 0 Mo
10 Ja, 3 Mo	10 Ja, 0 Mo

Fall 8: Karl-Heinz G., geb. 1.4.1951

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
7 Ja, 3 Mo	16,0 kg	104,5 cm	19,0 cm
9 Ja, 0 Mo	19,5 kg	110,5 cm	22,5 cm
9 Ja, 6 Mo	22,0 kg	116,0 cm	19,0 cm
9 Ja,11 Mo	23,8 kg	120,0 cm	17,5 cm
10 Ja, 7 Mo	25,9 kg	122,0 cm	20,0 cm
11 Ja, 7 Mo	29,5 kg	129,0 cm	16,5 cm
12 Ja, 4 Mo	30,3 kg	130,5 cm	19,0 cm

Fall 9: Elke B., geb. 1.12.1959

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
1 Ja, 1 Mo	7,13 kg	64,0 cm	10,0 cm
1 Ja, 3 Mo	7,35 kg	65,0 cm	12,0 cm
2 Ja, 0 Mo	9,40 kg	70,0 cm	16,0 cm
2 Ja, 7 Mo	10,60 kg	73,5 cm	18,5 cm
3 Ja, 0 Mo	11,15 kg	77,0 cm	18,0 cm

Fall 9: Elke B., geb. 1.12.1959

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
3 Ja, 7 Mo	11,80 kg	79,5 cm	19,5 cm
4 Ja,11 Mo	14,20 kg	88,5 cm	19,0 cm

Alter	Skelett-Alter
1 Ja, 5 Mo	0 Ja, 9 Mo
2 Ja, 0 Mo	1 Ja, 9 Mo
2 Ja, 7 Mo	3 Ja, 6 Mo
3 Ja, 9 Mo	5 Ja, 0 Mo
4 Ja, 8 Mo	6 Ja, 0 Mo

Fall 10: Stephan R., geb. 26.10.1954

Alter	Gewicht	Länge	Längendefizit
2 Ja, 3 Mo	13,0 kg	83,0 cm	6,0 cm
3 Ja, 9 Mo	15,3 kg	96,0 cm	5,5 cm
5 Ja, 3 Mo	17,4 kg	105,0 cm	6,5 cm
5 Ja, 8 Mo	18,2 kg	108,0 cm	6,0 cm
6 Ja, 0 Mo	21,2 kg	114,0 cm	2,0 cm
6 Ja, 7 Mo	22,5 kg	119,0 cm	0,5 cm
			Überlänge
7 Ja, 3 Mo	27,7 kg	126,5 cm	3,0 cm
7 Ja,10 Mo	29,3 kg	132,5 cm	5,5 cm
8 Ja, 5 Mo	30,7 kg	135,0 cm	4,5 cm
8 Ja, 9 Mo	31,8 kg	136,5 cm	4,5 cm

Alter	Skelett-Alter
2 Ja, 3 Mo	2 Ja, 0 Mo
6 Ja, 7 Mo	6 Ja, 6 Mo
7 Ja, 3 Mo	8 Ja, 6 Mo

6 Literaturverzeichnis

1) Aly, F.M., Med. Welt, 47, 2468 (1961) und Med. Welt, 48, 2513 (1961)

2) Ammon, R., Dirschel, W., Fermente Hormone Vitamine, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1960)

3) Bierich, J.R., Becker, B., Anabolikum Kolloquium, Medicus-Verlag Berlin S.267 (1964)

4) Camerino, B., Sala, G., Fortschr. der Arzneimittelforschung 2, 71 (1960)

5) Cesnik, H., Fink, E., Med. Klin. 36, 1430 (1964)

6) De Toni, E., Acta endocr. (Kbh) 39, Suppl. 63, 175 (1962)

7) Fieser, L.F., Fieser, M., Steroide, Verlag Chemie Weinheim Bergstr., S.551 (1961)

8) Gerhards, E., Anabolikum Kolloquium, Medicus-Verlag Berlin, S.19 (1964)

9) Hansen, H.G., Med. Welt, 25, 1356 (1960)

10) Hansen, H.G., Mschr. Kinderheilkunde 110, 236 (1962)

11) Hantschmann, N., Matzelt, D., Mertens, H.G., Nowakowski, H., Dtsch. med. Wschr.51, 2619 (1962)

12) Jesserer, H., Anabolikum Kolloquium, Medicus-Verlag Berlin, S.X (1964)

13) Knorr, D., Butenandt, O., Zschr. Kinderhk. 86, 489 (1962)

14) Kobielowa, Z., Hornik, N., Weclawowicz, J., Zbl. Kinderhk. 90, 137 (1964)

15) Kraft, H.-G., Brückner, K., Arzneimittelforschung (Drug Res.) 14, 328 (1964)

16) Kraft, H.-G., Kieser, H., Arzneimittelforschung (Drug Res.) 14, 330 (1964)

17) Kramer, M., Anabolikum Kolloquium, Medicus-Verlag Berlin, S.2 (1964)

18) Krüskemper, H.-L., Mschr. Kinderheilkunde 111, 74 (1963)

19) Labhart, A., Dtsch. med. Wschr. 84, 1161 (1959)

20) Labhart, A., Klinik der inneren Sekretion, Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)

21) Nowakowski, H., II. Symposium d. Dtsch. Gesellsch. f. Endocr., Springer-Verlag, 93 (1955)

22) Pateisky, K., Schiko, H., Haberler, H., Acta endocr. (Kbh.) 39, Suppl. 63, 185 (1962)

23) Prader, A., Acta endocr. (Kbh.) 39, Suppl. 63, 78 (1962)

24) Prader, A., Wagner, H., Szeky, J., Illing, R., Touber, J.L., Maingay, D., Lancet II, 378 (1964)

25) Rett, A., Therap. Umschau, 8, 304 (1964)

26) Rosenkranz, A., Wolf, H.-G., Dtsch. med. J. 22, 767 (1964)

27) Rossi, E., Donath, A., Gautier, E., Anabolikum Kolloquium, Medicus-Verlag Berlin, S. 286 (1964)

28) Schärer, K., Habich, H., Prader, A., Schweiz. med. Wschr. 90, 1349 (1960)

29) Suchowsky, G.K., Junkmann, K., Acta endocr., 39, 68 (1962)

30) Weller, O., Med. Welt, Band II, 2073 (1961)

31) Weller, O., Med. Welt, Band I, 782 (1964)

32) Zapp, E., Mschr. Kinderheilkunde 111, 318 (1963)

An dieser Stelle sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. med. Egon Werner für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr herzlich zu danken.

Lebenslauf

Am 3. August 1936 wurde ich in Berlin-Karlshorst als Sohn des Amtsgerichtsrates Erich Polzin geboren.

1956 legte ich an der Gerhart-Hauptmann-Oberschule in Berlin-Friedrichshagen die Reifeprüfung ab. Nach einem zweisemestrigen Studium an der Technischen Universität Berlin begann ich 1958 das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1961 die ärztliche Vorprüfung und am 26. November 1964 die ärztliche Prüfung.